

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representation of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY**

**As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 748 625 A1

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:  
18.12.1996 Bulletin 1996/51

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: A61K 7/48

(21) Numéro de dépôt: 96401191.0

(22) Date de dépôt: 05.06.1996

(84) Etats contractants désignés:  
BE DE ES FR GB IT

• Koulbanis, Constantin  
94270 Le Kremlin-Bicêtre (FR)

(30) Priorité: 16.06.1995 FR 9507211

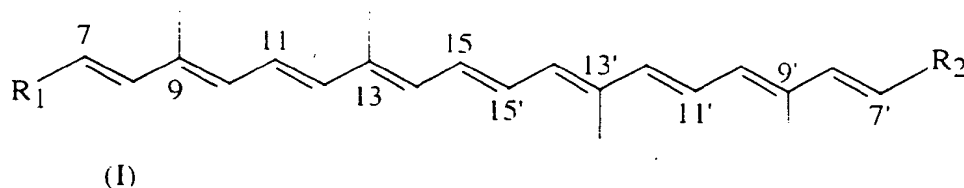
(74) Mandataire: Casalonga, Axel  
BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE  
Morassistrasse 8  
80469 München (DE)

(71) Demandeur: L'OREAL  
75008 Paris (FR)

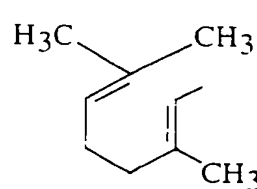
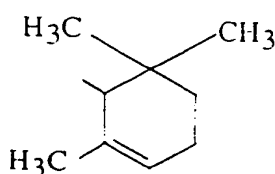
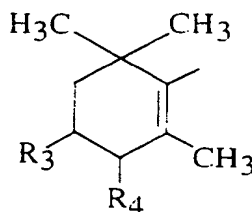
(72) Inventeurs:  
• Soudant, Etienne  
94260 Fresnes (FR)

(54) Composition cosmétique ou dermatologique à libération contrôlée d'actif contenant un caroténoïde photoconvertible

(57) L'invention concerne une composition cosmétique ou dermatologique à libération contrôlée d'actif contenant au moins un caroténoïde photoconvertible apte à se transformer en rétinol et acide rétinoïque ou ses isomères, de formule (I) suivante :



dans laquelle les substituants  $R_1$  et  $R_2$  désignent l'un des groupements suivants :



l'un au moins des substituants  $R_1$  ou  $R_2$  désignant un groupement  $\beta$ -ionone de formule (II),  
les substituents  $R_3$  et  $R_4$  désignant de l'hydrogène, un groupe hydroxy carboxy, alcoxy en  $C_1$ - $C_4$  ou formant avec l'atome de carbone du cycle un groupe carbonyle,  
dans un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable.

EP 0 748 625 A1

## Description

La présente invention concerne l'utilisation d'un caroténoïde photoconvertible pour protéger la peau contre le photovieillissement et pour la prévention de l'acné, ainsi qu'une composition cosmétique ou dermatologique à libération contrôlée d'actif contenant un caroténoïde photoconvertible.

L'acide rétinol a déjà été utilisé sous le nom de "vitamine A acide", par exemple dans la demande EP 230 498, dans des compositions destinées à lutter contre le photovieillissement de la peau.

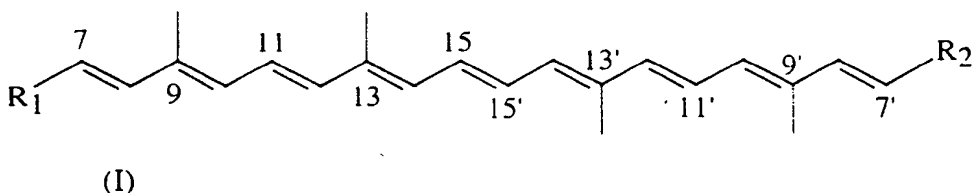
Les rétinoïdes utilisés en dermatologie sont généralement l'acide rétinol et ses isomères et possèdent une réelle activité biologique. Cependant, ils sont pourvus d'effets secondaires importants, qu'ils soient utilisés par voie systémique ou par voie topique, et provoquent notamment une forte irritation de la peau.

C'est pourquoi, selon la demande de brevet français 2 681 784, on utilise en dermatologie, stomatologie ou cosmétologie, notamment pour le traitement d'affections telles que le psoriasis, l'acné, l'eczéma, etc., pour le traitement des affections des muqueuses ou pour le traitement des troubles dûs au vieillissement et/ou de la séborrhée, des bioprécurseurs d'acide rétinol ou de rétinol qui, lorsqu'ils sont mis en contact avec des cellules épidermiques, entraînent la biosynthèse d'acide rétinol et/ou de rétinol par l'intermédiaire des systèmes enzymatiques propres à chaque cellule. Parmi ces bioprécurseurs, on peut citer en particulier le rétinol qui aboutit à la formation intracellulaire du rétinol et de l'acide rétinol.

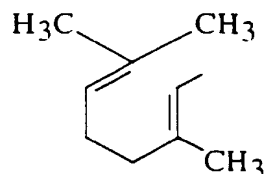
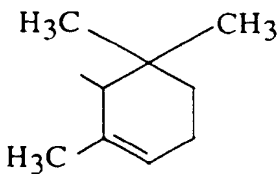
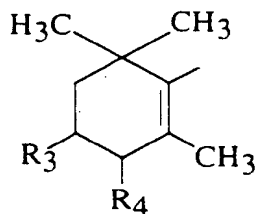
La demanderesse a découvert de manière surprenante que les rétinoïdes utiles en cosmétologie et dermatologie tels que le rétinol et l'acide rétinol ainsi que ses isomères, pouvaient être libérés sur la peau de façon contrôlée par photoconversion de caroténoïdes par l'intermédiaire d'espèces activées hydrophiles de l'oxygène.

Une telle photoconversion peut se produire sous l'effet d'un "stress oxydant", c'est-à-dire toute agression atmosphérique externe génératrice d'espèces activées hydrophiles de l'oxygène. Un tel "stress oxydant" peut être la conséquence d'une irradiation UV ou encore de la pollution.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un caroténoïde photoconvertible de formule :



dans laquelle les substituants  $R_1$  et  $R_2$  désignent l'un des groupements suivants :



l'un au moins des substituants  $R_1$  ou  $R_2$  désignant un groupement  $\beta$ -ionone de formule (II),

les substituants  $R_3$  et  $R_4$  désignant de l'hydrogène, un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy en  $C_1$ - $C_4$  ou formant avec l'atome de carbone du cycle un groupe carbonyle, pour le traitement de la peau en vue de la protéger ou de lutter contre le photovieillissement et pour la prévention de l'acné ou la lutte contre l'acné.

Le groupe alcoxy en  $C_1$ - $C_4$  est de préférence un groupe méthoxy.

Le caroténoïde de formule (I) est plus particulièrement choisi parmi le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, le  $\gamma$ -carotène, la canthaxanthine, la lutéine, la zéaxanthine et l'astaxanthine.

Les caroténoïdes photoconvertibles de formule (I) utilisés selon l'invention sont des précurseurs de rétinoïdes qui, sous l'effet d'un "stress oxydant", libèrent du rétinol et des acides rétinoliques de façon contrôlée. Cette libération est

en quelque sorte programmée par le stress et de ce fait, la composition n'agit que lorsque le besoin s'en fait sentir.

L'invention a également pour objet une composition cosmétique ou dermatologique à libération contrôlée d'actif, contenant au moins un caroténoïde apte à se transformer en rétinol et acide rétinoïque et ses isomères ayant la formule (I) ci-dessus.

La composition cosmétique ou dermatologique à libération contrôlée d'actif selon l'invention est destinée en particulier à la prévention du photovieillissement et de l'acné et/ou à la lutte contre l'acné et le photovieillissement.

Dans son application à la prévention du photovieillissement et/ou à la lutte contre le photovieillissement, la composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention procure une sensation de confort et de douceur, permet d'atténuer les rougeurs du visage, ainsi que les rides et les ridules, en réduisant la rugosité de la peau et donne au teint éclat et uniformité, tout en étant bien tolérée.

La composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention contient 0.0001 à 10% en poids, et de préférence 0.0001 à 5% en poids d'au moins un caroténoïde de formule (I) tel que défini ci-dessus, dans un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable.

La composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention peut contenir, en outre, au moins un principe actif cosmétique ou dermatologique choisi parmi les anti-inflammatoires, les anti-acnéiques, les antifongiques, les antibactériens, les anti-séborrhéiques, les vitamines, les agents kératolytiques, les hydratants, les agents antiradicaux libres et les antioxydants.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un caroténoïde photoconvertible de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la fabrication d'une composition cosmétique ou dermatologique destinée à la prévention du photovieillissement ou à la lutte contre le photovieillissement de la peau ou destinée à la prévention de l'acné ou à la lutte contre l'acné.

Les compositions cosmétiques ou dermatologiques selon l'invention peuvent être formulées par exemple sous forme d'émulsion, notamment de crème, sous forme de gel, de poudre, de produit anhydre, d'émulsion huile-dans-eau formée par des globules huileux pourvus d'un enrobage cristal liquide lamellaire telle que décrite dans EP-A-0 641 557, ou encore de dispersion aqueuse de vésicules contenant des liposomes, des niosomes ou des nanocapsules. Un liposome est une vésicule dont la membrane est constituée de lipides ioniques et un "niosome" est une vésicule dont la membrane est constituée de lipides non-ioniques. Les systèmes vésiculaires sont obtenus selon des techniques classiques, par exemple selon les demandes de brevet FR-A-2 315 991, 2 408 387, 2 597 346 et 2 597 367. Les nanocapsules sont préparées à partir de polymères en émulsion, notamment selon la demande de brevet FR-A-2 659 554.

L'invention a aussi pour objet un procédé de traitement cosmétique de la peau consistant à appliquer avant exposition aux rayons ultraviolets, une quantité suffisante d'une composition cosmétique telle que définie ci-dessus.

L'invention sera mieux illustrée à l'aide des exemples non-limitatifs suivants.

#### Exemple 1 : Crème de jour à base de liposomes

On prépare, dans une première étape, une dispersion aqueuse liposomée, comprenant :

- Phytostérol oxyéthyléné à 5 moles d'oxyde d'éthylène 1,2 g
- Lécithine de soja hydrogénée 1,8 g
- $\beta$ -carotène 0,3 g
- Glycérine 3 g
- Eau déminéralisée 15 g

Dans une deuxième étape, on ajoute à la phase liposomée la phase grasse suivante :

- Huile d'abricot 10 g
- Cyclodiméthicone 5 g

On soumet le tout à une agitation mécanique, puis on ajoute les substances suivantes :

- Polymère carboxyvinyle (mélange d'acides carboxy-vinylés commercialisé sous le nom de CARBOPOL 940 par la Société GOODRICH) 0,4 g
- Conservateur 0,3 g
- Triéthanolamine qs pH = 6
- Eau déminéralisée qs 100 g

Le  $\beta$ -carotène est ainsi stabilisé dans la membrane des vésicules lipidiques.

## EP 0 748 625 A1

Appliquée sur le visage tous les matins pendant une période de 1 à 3 mois, cette crème permet d'atténuer les rides et ridules, confère à la peau un aspect lisse et donne un teint éclatant et uniforme.

### Exemple 2 : Crème de jour à base de "niosomes" (lipides non-ioniques)

On réalise la co-fusion des lipides suivants, sous atmosphère inerte, à 110°C :

- Dicétylphosphate 0,3 g
- Polyglycérolhexadécyléther 1,35 g
- Cholestérol 1,35 g

On ramène la température du mélange fondu à 90°C.

On ajoute 0,3 g de  $\beta$ -carotène.

On forme alors une phase lamellaire en ajoutant la phase aqueuse suivante :

- Glycérine 3 g
- Eau déminéralisée 15 g

On homogénise le mélange à la température de 60°C.

On ajoute ensuite la phase grasse suivante à température ambiante :

- Huile de vaseline 10 g
- Isohexadécane 3 g
- Cyclohexadiméthicone 2 g

On introduit dans un ultradisperseur.

On ajoute la phase gélifiée suivante :

- Polymère carboxyvinyle (mélange d'acides carboxyviniliques commercialisé sous le nom de CARBOPOL 940 par la Société GOODRICH) 0,4 g
- Conservateur 0,3 g
- Triéthanolamine qs pH = 6
- Eau déminéralisée qs 100 g

### Exemple 3 : Poudre

A partir des constituants suivants, on prépare une émulsion à 60°C :

- Caséinate de sodium 60 g
- Gomme de xanthane 30 g
- Huile d'abricot 198 g
- Vitamine E 5 g
- $\beta$ -carotène 2 g
- Eau 705 g

On déshydrate l'émulsion par atomisation.

On obtient une poudre qu'on peut appliquer directement sur la peau du visage le matin.

Cette poudre confère à la peau un aspect lisse en corrigeant les rides et les ridules, permet de l'épaissir et confère un teint plus éclatant.

### Exemple 4 : Produit anhydre

On prépare la composition suivante :

- Huile de vaseline 14,5 g
- Cire microcristalline 30 g
- Charge de polyéthylène 15 g
- Huile d'abricot 5 g

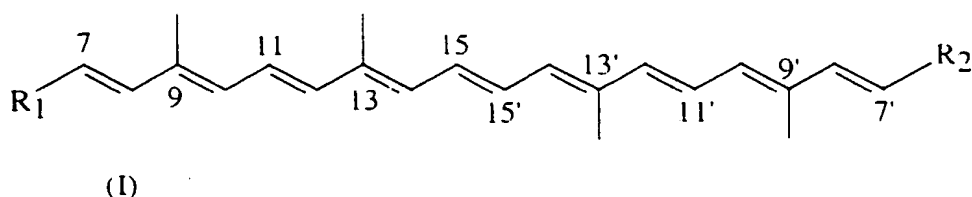
- Beurre de karité 20 g
- $\beta$ -carotène 0.5 g
- Cire de camauba 15 g

5 Le milieu anhydre confère au  $\beta$ -carotène sa stabilité.

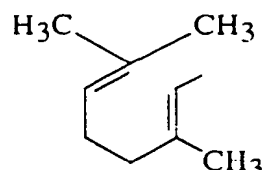
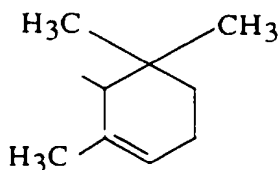
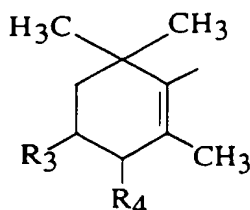
Ce produit, appliqué sur la peau du visage tous les matins pendant 1 à 3 mois, atténue les rides et les ridules en lui conférant un aspect lisse et donne un teint plus éclatant.

## 10 Revendications

1. Utilisation d'un caroténoïde photoconvertible de formule



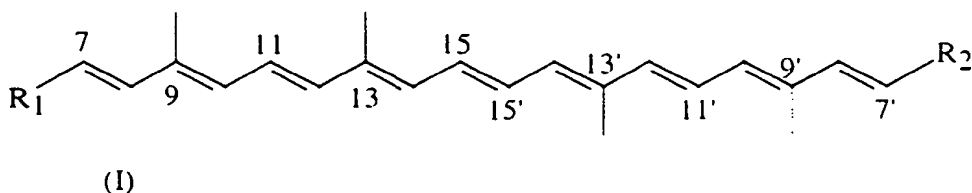
dans laquelle les substituants  $R_1$  et  $R_2$  désignent l'un des groupements suivants :



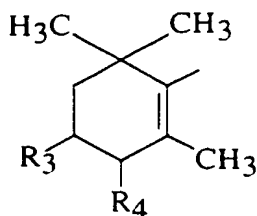
l'un au moins des substituants  $R_1$  ou  $R_2$  désignant un groupement  $\beta$ -ionone de formule (II), les substituants  $R_3$  et  $R_4$  désignant de l'hydrogène, un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , de préférence méthoxy ou formant avec l'atome de carbone du cycle un groupe carbonyle, pour le traitement cosmétique de la peau en vue de la protéger contre le photovieillissement.

2. Utilisation d'un caroténoïde photoconvertible de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, le  $\gamma$ -carotène, la canthaxanthine, la lutéine, la zéaxanthine et l'astaxanthine pour le traitement cosmétique de la peau en vue de la protéger contre le photovieillissement.

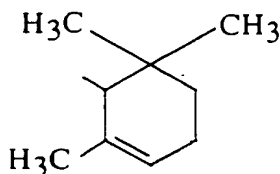
3. Composition cosmétique ou dermatologique à libération contrôlée d'actif, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un caroténoïde photoconvertible, apte à se transformer en rétinol et acide rétinoïque ou ses isomères, de formule (I) suivante :



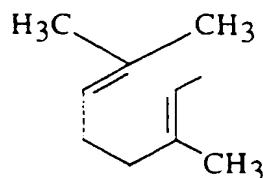
dans laquelle les substituants  $R_1$  et  $R_2$  désignent l'un des groupements suivants :



(II)



(III)



(IV)

l'un au moins des substituants  $R_1$  ou  $R_2$  désignant un groupement  $\beta$ -ionone de formule (II), les substituants  $R_3$  et  $R_4$  désignant de l'hydrogène, un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , de préférence méthoxy ou formant avec l'atome de carbone du cycle un groupe carbonyle, dans un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée par le fait qu'elle contient 0,0001 à 10% en poids, et de préférence 0,0001 à 5% en poids d'au moins un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 3, dans un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable.
5. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) choisi parmi le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, le  $\gamma$ -carotène, la canthaxanthine, la lutéine, la zéaxanthine et l'astaxanthine.
6. Composition cosmétique ou dermatologique selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisée par le fait qu'elle contient, en outre, au moins un principe actif cosmétique ou dermatologique, choisi parmi les anti-inflammatoires, les anti-acnéiques, les antifongiques, les antibactériens, les antiséborrhéiques, les vitamines, les agents kératolytiques, les hydratants, les agents antiradicaux libres et les anti-oxydants.
7. Composition cosmétique ou dermatologique selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisée par le fait qu'elle est sous forme d'émulsion, de gel, de dispersion aqueuse de vésicules, de poudre ou de produit anhydre.
8. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, pour son utilisation pour la prévention du photovieillissement ou pour la lutte contre le photovieillissement de la peau.
9. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 3 à 8, pour son utilisation pour l'atténuation des rides et des ridules.
10. Composition dermatologique selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, pour son utilisation pour la prévention de l'acné ou pour la lutte contre l'acné.
11. Utilisation d'un caroténoïde de formule (I) selon la revendication 3, pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à la prévention de l'acné ou à la lutte contre l'acné.
12. Utilisation d'un caroténoïde de formule (I) selon la revendication 3, pour la préparation d'une composition cosmétique destinée à la prévention du photovieillissement ou à la lutte contre le photovieillissement de la peau.
13. Procédé de traitement cosmétique de la peau, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau, avant exposition aux rayons ultraviolets, une quantité suffisante d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 3 à 9.



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande  
EP 96 40 1191

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	FR-A-2 100 886 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE) * revendications *	1	A61K7/48
A	EP-A-0 631 772 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER PRODUCTS, INC.) * revendications *	1	
A	EP-A-0 467 795 (PATRINOVE) * Revendications, particulièrement revendication 9*	1	
D,A	FR-A-2 681 784 (PIERRE FABRE COSMETIQUE) * revendications *	1	
D,A	US-A-4 603 146 (ALBERT M. KLIGMAN) * Document* & EP-A-0 230 498 (ALBERT M. KLIGMAN)	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 17 Juillet 1996	Examinateur Luyten, H
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1500 03.12 (P04C02)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**